Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG ZUR BEDEUTUNG DES FAKTOR XIII FÜR DIE WUNDHEILUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Siegfried Rieth
aus Waldenbuch

1984

UNIV.
LIBRARY
CAL.

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG ZUR BEDEUTUNG DES FAKTOR XIII FÜR DIE WUNDHEILUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Siegfried Rieth
aus Waldenbuch

1984

Dekan: Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter: Professor Dr. D. Kummer
2. Berichterstatter: Professor Dr. L. Koslowski

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45

Für Gerlinde und Anja

Für die Überlassung des Themas danke ich
Herrn Prof. Dr. D. Kummer

Für die Unterstützung danke ich
Herrn Dr. med. I. Bustamante und Frau Wolf

Inhaltsangabe Seite

1. Einleitung und Fragestellung 1

2. Die Bedeutung des Fa XIII für die Wundheilung 3

3. Zur Problematik der frühen Relaparotomie 4

4. Material und Methode 5

5. Ergebnisse 10

6. Diskussion 26

7. Zusammenfassung 33

8. Literaturverzeichnis 34

Einleitung und Fragestellung

LAKI und LORANT entdeckten 1948, daß für die Überführung von instabilem in stabiles Fibrin außer Ca-Ionen ein thermolabiler Plasmafaktor notwendig ist (40). Dieser thermolabile Plasmafaktor wurde später als fibrinstabilisierender Faktor (FSF) oder als Blutgerinnungsfaktor XIII (Fa XIII) bezeichnet.

Außer im Plasma wurde der Fa XIII auch in Thrombozyten, Plazenta und anderen Geweben nachgewiesen (5, 20, 48, 64). Die hohe Aktivität von Fa XIII in menschlicher Plazenta wird zur Produktion von Fa XIII-Konzentrat herangezogen (64). In der Zwischenzeit sind auch mehrere Verfahren zur Konzentrationsbestimmung des Fa XIII beschrieben (5, 14, 15, 17, 31, 44, 61, 64).

Niedere Fa XIII Konzentrationen wurden außer bei kongenitalem Fa XIII-Mangel auch bei Schwangerschaft, verschiedenen Erkrankungen und nach Operationen beschrieben (11, 12, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 24, 26, 29, 30, 32, 48, 50, 65). Vermehrte Wundheilungsstörungen bei Patienten mit niedrigen Fa XIII-Werten waren der Anlaß zur Substitutionstherapie (20, 21, 22, 23, 24, 29).

Experimentelle Arbeiten beschäftigten sich mit dem Einfluß des Fa XIII auf die Wundheilung (2, 3, 4, 7, 26, 33, 34, 42, 43, 55, 63). Hierbei stellte zuletzt HAIGES (26) ein tierexperimentelles Modell vor, bei dem es möglich war, den Einfluß einer Fa XIII-Substitutionstherapie auf die Wundheilung im Doppel-Blindversuch zu untersuchen. Nach Gastrektomie am Kaninchen konnte er ein Absinken des Fa XIII-Spiegels im Blut von 112 % auf 55,8 % feststellen. Mehrere Autoren haben eine Fa XIII-Konzentration von über 50 % für eine ungestörte Fibrinstabilisierung für ausreichend ange-

sehen (11, 19, 64, 69). Außerdem zeigten die von HAIGES beschriebenen tierexperimentellen Ergebnisse dieselbe Tendenz (26). Dies ließ es sinnvoll erscheinen, ein Modell zu entwickeln, bei dem Fa XIII-Konzentrationen unter 50 % der Norm erreicht werden.

Als die für diesen Zweck am besten geeignete Methode erschien die frühe Relaparotomie des Kaninchens. Dabei soll bei der ersten Operation eine Jejunostomie durchgeführt werden. Dadurch wird der schon bekannte postoperative Fa XIII-Abfall mit Tiefstpunkt am 4. bis 5. postoperativen Tag ausgelöst (26). Zu diesem Zeitpunkt erfolgt dann bei denselben Tieren eine Gastrektomie, wodurch es zu einem weiteren Fa XIII-Abfall kommen sollte. Auf diesem dann erwartungsgemäß sehr niedrigen Fa XIII-Niveau wird dann im Doppel-Blindversuch der Einfluß einer Fa XIII-Substitutionstherapie auf die Wundheilung untersucht. Als Parameter für die Qualität der Wundheilung erscheint die Messung des Berstungsdruckes (26, 45) der Anastomose zwischen Ösophagus und Duodenum am besten geeignet.

Die Bedeutung des Faktor XIII für die Wundheilung

Durch Gewebsverletzung wird das plasmatische Blutgerinnungssystem aktiviert. Dabei wird durch Thrombin und Ca-Ionen Fibrinogen in Fibrinogenmonomeren umgewandelt, aus denen sich ein instabiles Fibrinnetz bildet. Gleichzeitig wird durch das Thrombin und die Ca-Ionen der im Plasma als Proenzym vorliegende Fa XIII in seine aktive Form überführt (11, 47, 64). Die enzymatische Wirkung des aktiven Fa XIII führt zur Herstellung eines stabilen, in Harnstoff unlöslichen, dreidimensionalen Fibringerüstes, in dem kovalente Bindungen zwischen den Fibrinmonomeren katalysiert werden. Dieses stabile Fibringerüst ist die Voraussetzung, nicht nur für ein primär die Wunde stabil verschließendes Blutgerinnsel, sondern auch für das gerichtete Einwachsen von Fibroblasten (15, 69). Dieses Fibroblastenwachstum findet ab dem 2. Tag nach einer Verletzung in der sogenannten proliferativen Phase der Wundheilung statt. Die Fibroblasten sezernieren hexosaminhaltige saure Mucopolysaccharide, welche die amorphe Grundsubstanz zur Ausformung der kollagenen Fasern darstellen (36, 68). Die eigentliche Ausreifung der kollagenen Fasern findet in der reparativen Phase der Wundheilung statt ab dem 6. Tag nach Wundentstehung (28, 36). Für die Belastbarkeit eines Wundgebietes spielt die kollagene Faser die entscheidende Rolle, da die Wundfestigkeit vom Kollagenfasergehalt abhängig ist (28, 36, 41). BECK konnte an Fibroblastenkulturen nachweisen, daß beim Fehlen des Fa XIII das Fibroblastenwachstum gestört ist (2). Das Verhalten des Fa XIII nach Operationen wurde daraufhin genauer untersucht (11, 20, 21, 30, 32), zumal der Fa XIII-Mangel auch in Zusammenhang mit Wundheilungsstörungen gebracht wurde (11, 20, 21, 22, 24, 29, 59).

Zur Problematik der frühen Relaparotomie

Unter dem Begriff der Frührelaparotomie versteht man eine erneute Eröffnung des Abdomens, die 1. innerhalb des dem Ersteingriff folgenden stationären Aufenthaltes notwendig wird und 2. durch eine kausal auf den Ersteingriff zurückzuführende Komplikation bedingt ist (53). Dabei handelt es sich um die schwerste postoperative Komplikation (39). Obwohl nur bei 0,53 % bis 4 % aller Laparotomien eine frühe Reoperation notwendig wird, muß dieser Komplikation große Beachtung geschenkt werden, da sie immerhin eine Letalität von 32 % bis 71 % nach sich zieht (39, 54). Der Zweiteingriff kann durch drei Hauptkomplikationen notwendig werden: 1. die Nachblutung, 2. der postoperative Darmverschluß und 3. die Peritonitis. Dabei ist die Peritonitis die häufigste und ernsteste Komplikation. Sie wird meist durch eine Nahtinsuffizienz hervorgerufen (39, 51, 54). Von allen Anastomosen am Magen-Darm-Trakt ist die Anastomose mit dem Ösophagus eine der empfindlichsten (10, 13, 25, 27, 37, 38). Das Ergebnis der Relaparotomie bei jeder Form der Nahtinsuffizienz ist unbefriedigend. Es sterben zwei Drittel der Patienten (10). Eine mechanisch nach kurzer Heildauer belastbare Anastomose in diesem Bereich wäre von großer Bedeutung, um die durch die Nahtinsuffizienz hervorgerufene hohe Letalität zu senken.

Material und Methode

Als Versuchstiere wurden männliche und weibliche gemischtrassige Kaninchen verwendet. Das praeoperative Gewicht lag zwischen 2900 und 5200 Gramm. In Vorversuchen hatte sich gezeigt, daß die Tiere ohne diätetische Vorbehandlung eine Reoperation nicht überstanden. Bis zum 4. praeoperativen Tag konnten die in Einzelkäfigen gehaltenen Tiere nach Belieben Wasser und Futter zu sich nehmen. Als Futter bekamen die Tiere ein Kaninchen-Standard-Futter. Ab dem 4. praeoperativen Tag wurde das Futter reduziert. Am 4. und 3. praeoperativen Tag bekamen die Tiere jeweils nur 2 mal täglich eine halbe Stunde freien Zugang zum Futter. Ab dem 2. praeoperativen Tag bekamen sie nur noch Wasser, dem Glukose zugesetzt war. Am Operationstag blieben die Tiere nüchtern.

Die Injektion von einer 1/4 Ampulle (0,25 mg) Atropinsulfat i.m. eine halbe Stunde vor Operationsbeginn diente als Narkosevorbereitung.

Über eine in eine Ohrvene gelegte Butterflykanüle (Größe 19) wurde die intravenöse Narkoseeinleitung vorgenommen. Als i.v. Narkotikum diente Nembutal^{R} (Pentobarbital-Na) in einer Konzentration von 30 mg/ml. Die Tiere bekamen davon 25 mg pro kg Körpergewicht. Es wurde eine Inhalationsnarkose in Spontanatmung mit einem Halothan^{R}-Lachgasgemisch angeschlossen. Über ein Inhalationsgerät im halbgeschlossenen System wurde den Tieren eine Halothankonzentration von 0,5 Vol.% verabreicht. Diese Konzentration mußte kurzfristig beim Öffnen und Schließen des Peritoneums erhöht werden. Sauerstoff wurde mit 2 l O_2/min und Lachgas mit 3 l N_2O/min zugeführt. Während der Operation wurde den Tieren über den i.v.-Zugang 20 - 30 ml pro kg Körpergewicht einer 5 % Glukoselösung infundiert.

1. Operation: Jejunostomie

Es wurde nach großzügiger Rasur ein medianer, ca. 5 cm langer Bauchschnitt durchgeführt. Der Blinddarm wurde aufgesucht. An der dem Blinddarm benachbarten Jejunumschlinge wurde der Darm zwischen dem Versorgungsgebiet zweier Mesenterialarterienäste durchtrennt. Die zwei Darmenden wurden anschließend wieder End-zu-End anastomosiert. Als Nahttechnik diente die einreihige Einzelknopfnaht Stoß auf Stoß, als Nahtmaterial wurde Vicryl^{R} (Polyglaktin) verwendet. Nach Revision der Wundhöhle auf Bluttrockenheit und mehrfacher Spülung des Abdomens mit physiologischer Kochsalzlösung wurde die Laparotomiewunde wieder verschlossen. Die Operationsdauer betrug 20 Minuten.

Am 1. postoperativen Tag bekamen die Tiere, da sie weder fressen, noch Flüssigkeit zu sich nehmen durften, zwei mal eine subkutane Infusion von 30 ml pro kg Körpergewicht. Als Infusionslösung diente eine Mischung aus 5 % Glukoselösung, 0,9 % NaCl-Lösung und einer Vollelektrolytlösung (Tutofusin B). Ab dem 2. postoperativen Tag bekamen die Tiere wieder Wasser, dem Glukose zugesetzt war, zu trinken. Am 3. postoperativen Tag durften die Tiere wieder fressen. Am 4. postoperativen Tag blieben sie wieder nüchtern wegen der bevorstehenden Gastrektomie.

2. Operation: Gastrektomie

Die Narkose wurde wieder wie oben ausgeführt. Der operative Zugang erfolgte über einen medianen Bauchschnitt, der vom Xiphoid 15 cm nach caudal reichte. Daraufhin wurde der Magen durch Unterbindung der ihn versorgenden Gefäße mittels Rinne und Dechamps freipräpariert. Nach vollständiger Darstellung des Magens wurde dieser vor die Bauchhöhle luxiert. Der Ösophagus wurde mit 2 Hal-

tefäden angeschlungen, ebenso das Duodenum. Mit der Glühschlinge wurde dann der Magen unmittelbar oberhalb der Cardia sowie knapp unterhalb des Pylorus herausgetrennt. Die Schnittstelle am Duodenum konnte ohne Spannung mit dem Ösophagus zusammengebracht werden, um eine End-zu-End Anastomose durchzuführen. Als Nahttechnik diente die einreihige Darmnaht in modifizierter Stoß auf Stoß-Technik nach Lambert. Serosa und Muscularis werden dabei durchstochen, die Mucosa wird nur erfaßt, aber nicht durchstochen. Der Faden kommt deshalb nicht im Darmlumen zu liegen. Als Nahtmaterial diente Vicryl^{R} (Polyglactin) in der Größe 4/0 atraumatisch. Es folgte die Revision der Wundhöhle auf Blutungen und mehrfaches Ausspülen der Wundhöhle mit warmer physiologischer Kochsalzlösung. Die Anastomosendichtigkeit konnte durch die in das Darmlumen einströmende Galle sofort überprüft werden. Die Laparotomiewunde wurde dann in zwei Schichten verschlossen. Die Operationsdauer betrug im Durchschnitt 45 Minuten.

Nach dieser Operation mußten die Tiere 2 Tage lang mittels Infusionen versorgt werden. Sie bekamen 2 mal täglich 30 ml pro kg Körpergewicht der oben angegebenen Infusionslösung subkutan infundiert. Ab dem 3. postoperativen Tag durften die Kaninchen wieder Wasser, dem Glukose zugesetzt war, zu sich nehmen. Ab dem 4. postoperativen Tag konnten die Tiere wieder nach Belieben Futter zu sich nehmen.

Faktor XIII-Verlaufsbestimmung

Vor jeder der beiden Operationen wurde den Versuchstieren 1 ml Citratblut (9 : 1) zur Bestimmung der Fa XIII-Konzentration aus einer Ohrvene abgenommen. Ebenso an jedem Tag nach der Gastrektomie. Die Blutproben wurden nach der Abnahme bei 3500 U/min 10 Minuten lang zentrifugiert. Das gewonnene Plasma wurde bei - 21° C bis zur Fa XIII-Bestimmung tiefgefroren.

Nach dem Auftauen im Wasserbad auf 37° C erfolgte die Analyse. Die Bestimmung erfolgte mittels des Fa XIII-Schnelltestsystems der Firma Behring, Marburg. Die Verdünnungsreihe im Testansatz wurde so gewählt, daß die Werte 25 %, 37,5 %, 50 %, 75 %, 100 %, 150 %, 200 %, 250 % Fa XIII im Vergleich zur Norm bestimmt werden konnten. Zur Laborqualitätskontrolle wurden Präzisions- und Richtigkeitsbestimmungen durchgeführt.

Fa XIII-Substitution im Doppel-Blindversuch:

Von der Firma Behring, Marburg wurden zwei verschiedene Substanzen (X und Y) zur Verfügung gestellt. Es handelte sich um jeweils 2 mg Trockensubstanz in Stechampullen, die mit 4 ml aqua ad inj. aufzulösen war. Die eine Substanz enthielt die in 250 ml Humanplasma vorhandene Menge Fa XIII, die andere eine entsprechende Albuminlösung ohne Fa XIII. Bei Versuchsdurchführung war nicht bekannt, welche Substanz den Fa XIII enthielt. Die Versuchstiere bekamen unmittelbar nach der Gastrektomie und an jedem weiteren Tag jeweils 1/2 Ampulle X oder 1/2 Ampulle Y intravenös injiziert.

Tötung und Präparatentnahme

Am 4. bzw. 10. Tag nach der Gastrektomie wurden die Tiere durch eine Überdosis Barbiturat getötet. Nach der Eröffnung des Thorax und des Abdomens wurde der Ösophagus in Höhe

der Bifurcatio tracheae durchtrennt. Das Duodenum wurde in einer Entfernung von 5 cm aboral der Anastomose ebenfalls durchtrennt und das Präparat konnte entnommen werden. Auf pathologische Befunde wurde geachtet. Nur Präparate ohne Pathologika kamen zur Druckmessung.

Berstungsdruckprüfung

Die Berstungsdruckprüfung erfolgte in der von MÜLLER (45) und HAIGES (26) angegebenen Art. Das Präparat wurde in einer mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllten Wanne sofort nach der Entnahme über zwei Röhren gestülpt und mittels Nahtumschlingungen luftdicht gesichert. Die duodenale Röhre war über ein Nadelventil und Flowmeter mit einer Druckluftleitung verbunden. Die ösophageale Röhre war mit einem Manometer verbunden. Nun wurde der Druck in der Anordnung mit einem Druckanstieg von 100 mm Hg/min stetig erhöht. Als Berstungsdruck wurde derjenige Druck registriert, bei dem das Präparat nicht mehr dicht war. Dies zeigte sich entweder durch austretende Luftbläschen oder durch das plötzliche Platzen des Präparats.

Ergebnisse

Fa XIII-Verlauf

Die Bestimmung der Fa XIII-Konzentration ergab folgenden Verlauf: Nach der Jejunostomie sank die Fa XIII-Konzentration um Werte von 60 - 80 % der Norm ab. Bei den mit Y substituierten Tieren kam es nach der in zweiter Sitzung vorgenommenen Gastrektomie zum noch weiterreichenden Fa XIII-Abfall. Der Tiefstpunkt lag am 3. Tag nach der Gastrektomie bei Werten zwischen 30 und 40 %. Von da an stieg der Fa XIII wieder an. Anders verhielt es sich bei den mit X substituierten Tieren. Bei diesen fand der Fa XIII-Anstieg sofort nach der Gastrektomie statt. Daraus war zu entnehmen, daß die Substanz X das Fa XIII-Konzentrat, die Substanz Y die als Vergleichssubstanz dienende Albuminlösung war.

Im einzelnen ergaben sich folgende Werte:

Fa XIII-Verlauf bei den mit X substituierten Kaninchen

Kaninchen Nr.	Faktor XIII-Werte bei Dünndarmanastomose(DDA), Gastrektomie (G), am postoperativen Tag											
	DDA	G	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
107	150	75	200	200	200	200	-	-	-	-	-	-
113	100	50	200	-	-	-	-	-	-	-	-	-
115	100	75	150	150	100	-	-	-	-	-	-	-
116	100	50	100	150	200	200	-	-	-	-	-	-
118	200	100	150	-	-	-	-	-	-	-	-	-
225	200	150	150	200	200	150	-	-	-	-	-	-
231	150	50	150	150	200	150	-	-	-	-	-	-
234	200	100	200	200	150	200	-	-	-	-	-	-
237	100	75	100	100	150	150	-	-	-	-	-	-
238	200	100	100	100	200	200	-	-	-	-	-	-
239	100	50	100	100	150	200	-	-	-	-	-	-
204	200	75	100	100	150	200	200	200	200	200	200	200
210	200	100	100	150	200	150	200	200	150	200	200	200
213	150	50	100	100	150	150	150	200	200	200	200	200
215	200	100	100	100	100	150	100	150	150	200	200	150
216	100	50	100	100	100	150	150	150	150	150	150	150
217	150	75	150	100	100	150	200	200	150	150	200	200
221	200	150	100	150	200	200	200	200	200	150	200	200
228	150	75	150	200	150	200	150	200	200	200	200	200
232	150	100	200	200	150	150	200	200	200	200	200	150
233	200	100	100	100	150	150	200	200	200	200	200	200
240	150	75	100	150	200	200	200	200	200	200	200	200

Als arithmetisches Mittel fanden sich bei den mit X (Fa XIII-Konzentrat) substituierten Tieren folgende Werte:

Am Tag der Dünndarmanastomose	156,8	(156,8)
Am Tag der Gastrektomie	82,9	(76,2)
Am 1. Tag nach Gastrektomie	131,8	(116,7)
Am 2. Tag nach Gastrektomie	140	(140)
Am 3. Tag nach Gastrektomie	160	(175)
Am 4. Tag nach Gastrektomie	173,7	(173,7)
Am 5. Tag nach Gastrektomie	177,3	(185)
Am 6. Tag nach Gastrektomie	190,9	(200)
Am 7. Tag nach Gastrektomie	181,8	(181,8)
Am 8. Tag nach Gastrektomie	186,4	(200)
Am 9. Tag nach Gastrektomie	195,5	(200)
Am 10. Tag nach Gastrektomie	186,4	(200)

In Klammern sind die Mittelwerte aufgeführt, die man erhält nach Elimination aller Werte, die eine Differenz von über dem 1,5-fachen der Standardabweichung zum arithmetischen Mittelwert zeigen.

Fa XIII-Verlauf bei den mit Y substituierten Kaninchen:

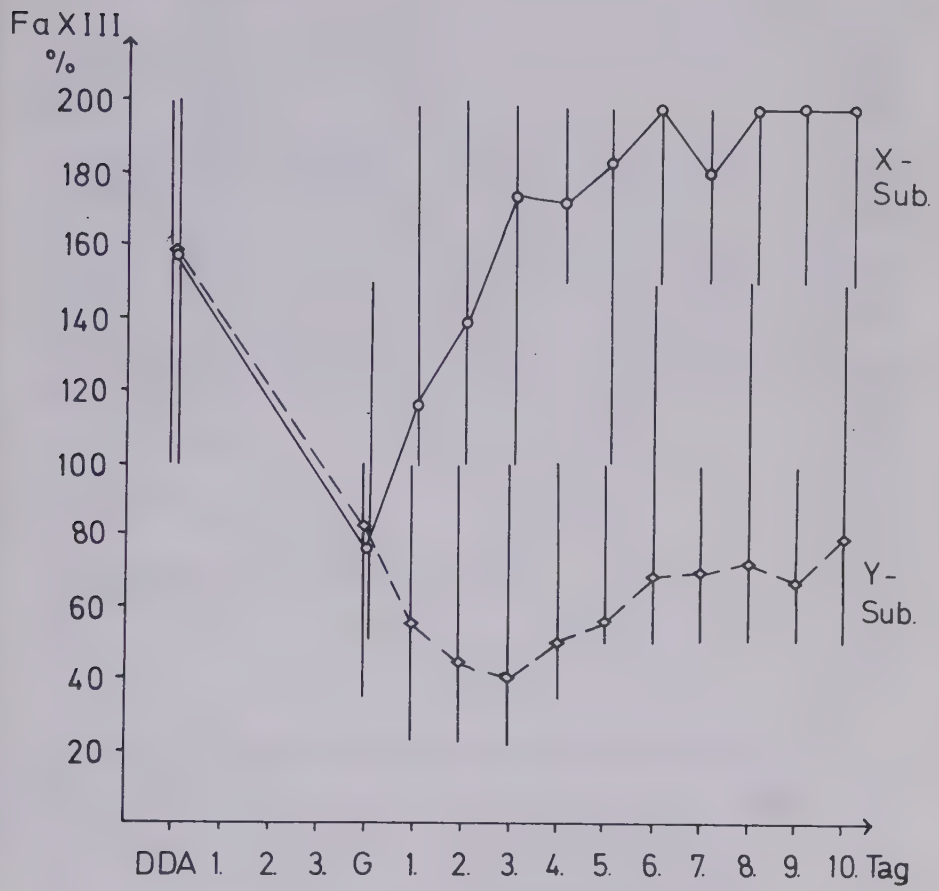
Kaninchen		Faktor XIII-Werte bei Dünndarmanastomose (DDA) Gastrektomie (G), am postoperativen Tag										
Nr.	DDA	G	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
101	200	100	50	37,5	50	50	-	-	-	-	-	-
109	200	75	50	50	37,5	50	-	-	-	-	-	-
110	150	75	-	25	37,5	37,5	-	-	-	-	-	-
132	200	75	37,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
218	100	75	50	100	100	100	-	-	-	-	-	-
222	150	37,5	25	37,5	-	50	-	-	-	-	-	-
229	200	150	75	50	25	75	-	-	-	-	-	-
230	100	75	37,5	50	50	50	-	-	-	-	-	-
235	150	100	50	37,5	25	37,5	-	-	-	-	-	-
236	100	50	37,5	50	50	50	-	-	-	-	-	-
103	200	100	50	50	37,5	50	50	50	50	75	75	50
104	150	100	100	100	100	100	100	-	100	50	-	-
108	100	75	37,5	25	37,5	50	50	50	75	75	75	100
206	100	75	75	25	37,5	50	50	75	37,5	37,5	50	50
208	200	100	75	37,5	50	50	100	100	100	75	75	100
211	150	50	75	50	50	-	-	150	-	150	-	150
212	150	100	50	37,5	25	37,5	50	75	50	75	75	75
219	100	50	37,5	37,5	50	50	75	50	50	75	75	75
223	200	100	75	75	50	75	75	75	-	100	100	100
226	200	100	75	75	37,5	50	50	50	-	-	50	100
227	200	100	100	100	100	100	50	100	100	100	-	75

Als arithmetisches Mittel fanden sich bei den mit Y (Albuminvergleichslösung) substituierten Tieren folgende Werte:

Am Tag der Dünndarmanastomose	157,1	(157,1)
Am Tag der Gastrektomie	83,9	(82,9)
Am 1. Tag nach Gastrektomie	58,1	(55,1)
Am 2. Tag nach Gastrektomie	52,5	(44,1)
Am 3. Tag nach Gastrektomie	50	(40,6)
Am 4. Tag nach Gastrektomie	58,5	(50,8)
Am 5. Tag nach Gastrektomie	65	(56,3)
Am 6. Tag nach Gastrektomie	77,5	(69,4)
Am 7. Tag nach Gastrektomie	70,3	(70,3)
Am 8. Tag nach Gastrektomie	81,2	(73,6)
Am 9. Tag nach Gastrektomie	71,9	(67,9)
Am 10. Tag nach Gastrektomie	87,5	(80,6)

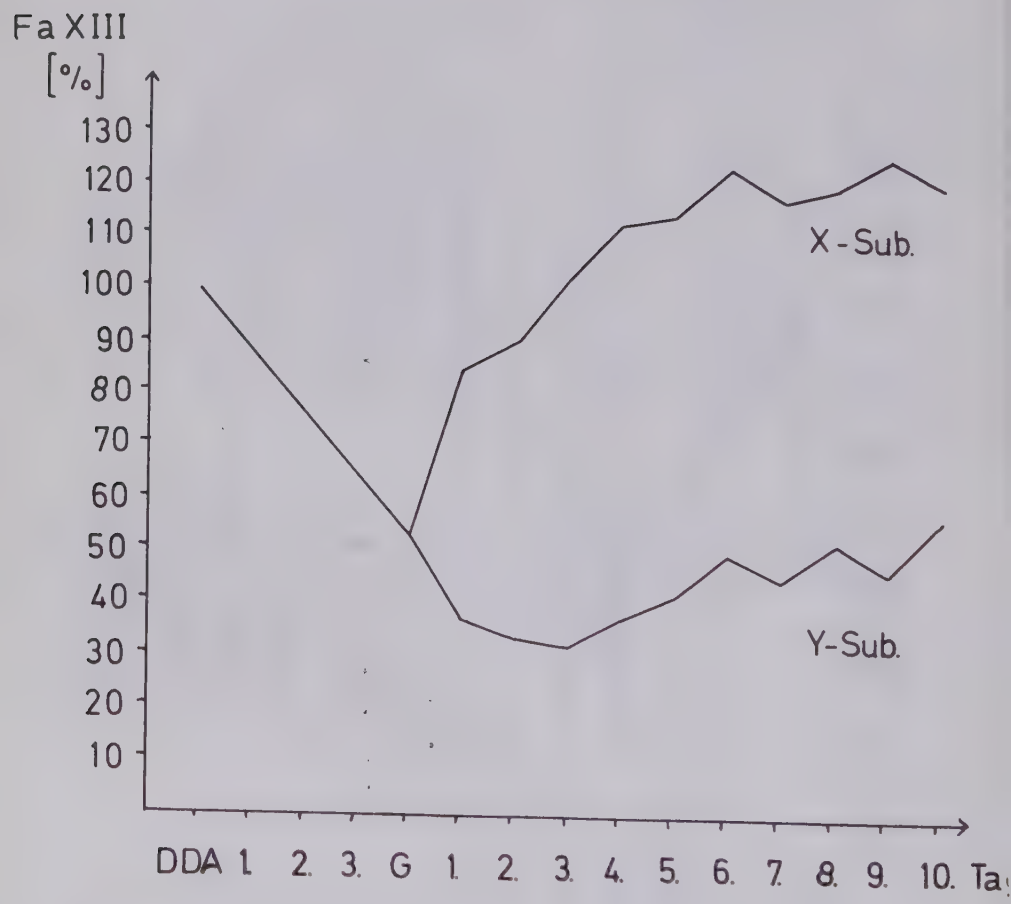
In Klammern sind die Mittelwerte aufgeführt, die sich nach Elimination aller Werte, die eine Differenz von über dem 1,5-fachen der Standardabweichung zum arithmetischen Mittelwert zeigen, ergeben.

Verlauf des Fa XIII-Spiegels in Abhängigkeit von Substitutionsart und postoperativem Intervall, aufgeführt in Prozent der Norm



DDA = Dünndarmanastomose
G = Gastrektomie

Verlauf des Fa XIII-Spiegels in Abhängigkeit von Substitutionsart und postoperativem Intervall, aufgeführt in Prozent des Ausgangswertes



DDA = Dünndarmanastomose
G = Gastrektomie

Beurteilung des Fa XIII-Verlaufes

Die kontinuierliche Kontrolle der Fa XIII-Konzentrationen im Serum bei 43 beobachteten Kaninchen zeigte einen Konzentrationsabfall nach der Dünndarmanastomose auf Werte um 80 % am 4. postoperativen Tag. Zu einem weiteren Konzentrationsabfall kam es, wenn die Tiere während des postoperativen Fa XIII-Konzentrationstiefes erneut operiert wurden. Dabei senkte sich der Fa XIII auf Werte um 40 % am 3. Tag nach der zweiten Operation (Gastrektomie).
Nach dem Beginn der Substitution erreichten die mit X (Fa XIII-Konzentrat) substituierten Kaninchen schon am 2. bis 3. Tag nach der Gastrektomie ihren Ausgangswert wieder. In den folgenden Tagen stieg die Fa XIII-Konzentration auf Werte um 200 %. Bei den mit Y (Albuminvergleichslösung) substituierten Tieren fand der Anstieg erst ab dem 3. Tag nach der Gastrektomie statt. Innerhalb des 10-tägigen postoperativen Intervalls nach der Gastrektomie erreichten sie die Ausgangswerte nicht.

Berstungsdruckmessungen

Zur Berstungsdruckmessung wurde die Anastomose zwischen Ösophagus und Duodenum herangezogen. Die Dünndarmanastomose wurde nur in wenigen Fällen einer Druckmessung unterzogen, da sie häufig infolge guter Abheilung kaum mehr aufzufinden war.

Bei 4-tägigem Intervall nach Gastrektomie waren die Wundverhältnisse bei der Präparatentnahme 4 Tage nach der Gastrektomie unauffällig. Nur leichte Fibrinbeläge bedeckten die Anastomose und die anderen Wundflächen. Makroskopisch konnte bei der Wundbeurteilung kein Unterschied zwischen den unterschiedlich substituierten Tieren festgestellt werden.

Die ermittelten Druckwerte bei den komplikationslos verheilten Anastomosen lagen bei den mit X substituierten Tieren zwischen 120 mm Hg und 180 mm Hg. Bei den mit Y substituierten Tieren lagen die Werte zwischen 55 mm Hg und 155 mm Hg. Als arithmetische Mittelwerte ergaben sich für die mit X substituierten Tiere 159,5 mm Hg bei 10 Messungen. Bei den mit Y substituierten Tieren ergab sich 122,5 mm Hg bei 10 Messungen.

Bei 10-tägigem Intervall nach der Gastrektomie waren bei der Präparatentnahme nach 10 Tagen die Wundverhältnisse häufig unübersichtlich. Die Anastomose war durch erhebliche Verwachsungen und Verklebungen im Oberbauch fest fixiert. Auch hier konnte makroskopisch kein Unterschied zwischen den unterschiedlich substituierten Kaninchen festgestellt werden.

Die ermittelten Druckwerte lagen für die mit X substituierten Tiere zwischen 120 mm Hg und 220 mm Hg. Bei den mit Y substituierten Tieren lagen die Werte zwischen 55 mm Hg und 155 mm Hg. Als arithmetische Mittelwerte ergaben sich für die mit X substituierten Tiere 180 mm Hg, bei den mit Y substituierten Tieren 139,1 mm Hg (10 Messungen X, 11 Messungen Y).

Abhängigkeit des Berstungsdruckes von Substitutionsart und Zeitdauer nach der Gastrektomie (Mittelwerte und Streubreite)

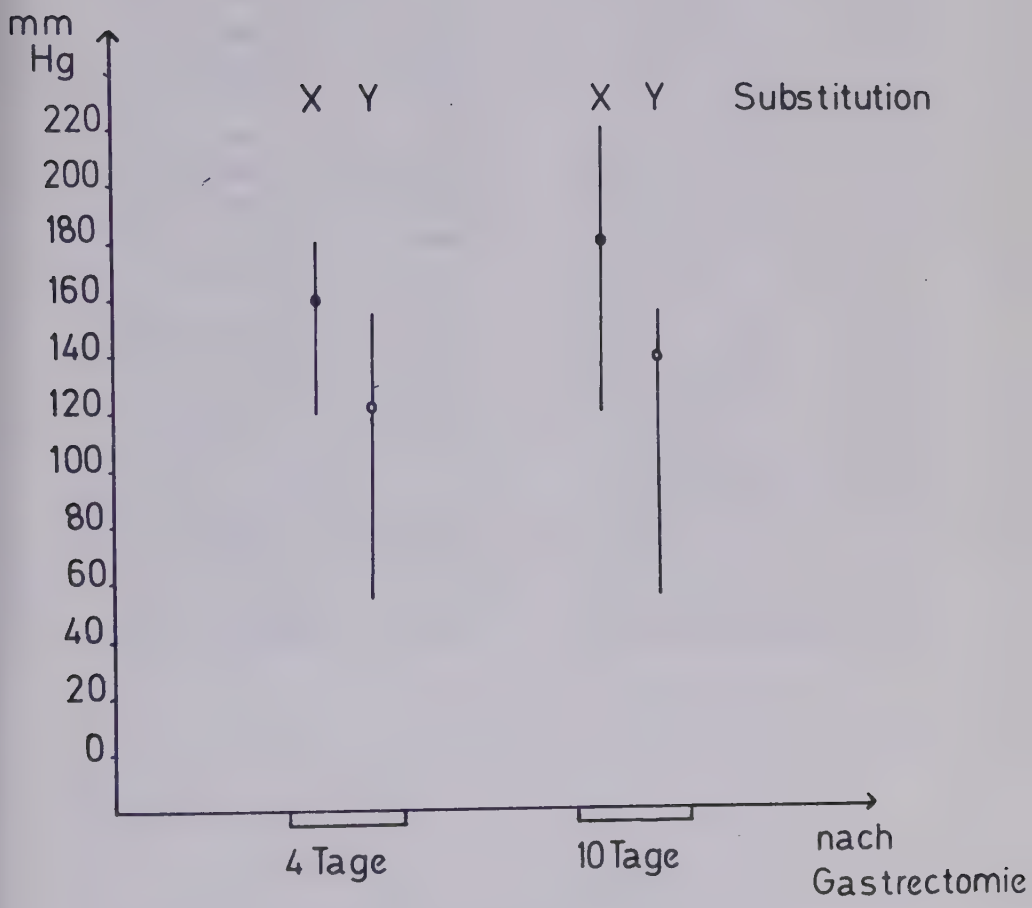


Tabelle der Berstungsdruckergebnisse

Kaninchen Nr.	Substitutions-art	postoperat. Intervall	Berstungs-druck
237	Fa XIII	4 Tage	120 mm Hg
234	Fa XIII	4 Tage	150 mm Hg
115	Fa XIII	4 Tage	150 mm Hg
225	Fa XIII	4 Tage	155 mm Hg
231	Fa XIII	4 Tage	160 mm Hg
239	Fa XIII	4 Tage	160 mm Hg
118	Fa XIII	4 Tage	165 mm Hg
107	Fa XIII	4 Tage	170 mm Hg
116	Fa XIII	4 Tage	170 mm Hg
238	Fa XIII	4 Tage	175 mm Hg
113	Fa XIII	4 Tage	180 mm Hg
215	Fa XIII	10 Tage	120 mm Hg
216	Fa XIII	10 Tage	150 mm Hg
233	Fa XIII	10 Tage	170 mm Hg
217	Fa XIII	10 Tage	180 mm Hg
228	Fa XIII	10 Tage	185 mm Hg
204	Fa XIII	10 Tage	185 mm Hg
221	Fa XIII	10 Tage	195 mm Hg
240	Fa XIII	10 Tage	195 mm Hg
232	Fa XIII	10 Tage	200 mm Hg
210	Fa XIII	10 Tage	200 mm Hg

Tabelle der Berstungsdruckergebnisse

Kaninchen Nr.	Substitutions-art	postoperat. Intervall	Berstungs-druck
222	Albumin	4 Tage	55 mm Hg
235	Albumin	4 Tage	70 mm Hg
109	Albumin	4 Tage	110 mm Hg
110	Albumin	4 Tage	120 mm Hg
229	Albumin	4 Tage	130 mm Hg
218	Albumin	4 Tage	140 mm Hg
230	Albumin	4 Tage	145 mm Hg
101	Albumin	4 Tage	150 mm Hg
132	Albumin	4 Tage	150 mm Hg
236	Albumin	4 Tage	155 mm Hg
108	Albumin	10 Tage	50 mm Hg
212	Albumin	10 Tage	50 mm Hg
227	Albumin	10 Tage	130 mm Hg
208	Albumin	10 Tage	140 mm Hg
206	Albumin	10 Tage	140 mm Hg
223	Albumin	10 Tage	150 mm Hg
104	Albumin	10 Tage	155 mm Hg
226	Albumin	10 Tage	170 mm Hg
103	Albumin	10 Tage	170 mm Hg
219	Albumin	10 Tage	175 mm Hg
211	Albumin	10 Tage	200 mm Hg

Statistische Auswertung der Berstungsdruckergebnisse

Zur statistischen Auswertung der Berstungsdruckergebnisse wurden folgende Daten erstellt:

1. Rangliste der einzelnen Meßwertgruppen
   4-tägiges Intervall p.o.
   Albuminsubstitution 55, 70, 110, 120, 130, 140, 145, 150, 150, 155
   Fa XIII-Substitution 120, 150, 150, 155, 160, 160, 165, 170, 170, 175, 180

   10-tägiges Intervall p.o.
   Albuminsubstitution 50, 50, 130, 140, 140, 150, 155, 170, 170, 175, 200
   Fa XIII-Substitution 120, 150, 170, 180, 185, 185, 195, 195, 200, 200

2. Anzahl der Meßwerte n
   4-tägiges Intervall p.o.
   Albuminlösung n = 10 Fa XIII-Konzentrat n = 11

   10-tägiges Intervall p.o.
   Albuminlösung n = 11 Fa XIII-Konzentrat n = 10

3. Arithmetische Mittelwerte $\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$
   4-tägiges Intervall p.o.
   Albuminlösung $\bar{x}_a$ = 122,5 Fa XIII-Konz. $\bar{x}_f$ = 159,5

   10-tägiges Intervall p.o.
   Albuminlösung $\bar{x}_a$ = 139,1 Fa XIII-Konz. $\bar{x}_f$ = 180

4. Varianzen $s^2 = \frac{\sum(x-\bar{x})^2}{n-1}$
   4-tägiges Intervall p.o.
   Albuminlösung s_a^2 = 1212,5 Fa XIII-Konz. s_f^2 = 242,9

   10-tägiges Intervall p.o.
   Albuminlösung s_a^2 = 2324,1 Fa XIII-Konz. s_f^2 = 788,1

5. Standardabweichungen $s = \sqrt{s^2}$
   4-tägiges Intervall p.o.
   Albuminlösung $s_a = 34,8$ Fa XIII-Konz. $s_f = 15,6$
   10-tätiges Intervall p.o.
   Albuminlösung $s_a = 48,2$ Fa XIII-Konz. $s_f = 28,1$

6. F-Test zum Varianzenvergleich $F = \frac{s_a^2}{s_f^2}$ mit den Freiheitsgraden
   $f_1 = n_a - 1$ und $f_2 = n_f - 1$
   4-tägiges Intervall p.o.
   $F = 4,85$ bei $f_1 = 9$ und $f_2 = 10$ mit einem Tabellenwert $F = 3,78$
   Da die Prüfgröße größer als der Tabellenwert ist, kann beim Signifikanz-Niveau $\alpha = 0,05$ die Hypothese, daß in den zu den Stichproben gehörenden Grundgesamtheiten die Varianzen der Druckwerte gleich sind, verworfen werden.

   10-tägiges Intervall p.o.
   $F = 2,94$ bei $f_1 = 10$ und $f_2 = 9$ mit einem Tabellenwert $F = 3,96$
   Da die Prüfgröße kleiner als der Tabellenwert ist, kann beim Signifikanz Niveau $\alpha = 0,05$ die Hypothese, daß in den zu den Stichproben gehörenden Grundgesamtheiten die Varianzen der Druckwerte gleich sind, nicht verworfen werden.

7. MANN-WHITNEY-WILCOXON-Test zur Verteilungsprüfung
   Nach der Zuordnung von Rangplätzen zu den einzelnen Druckwerten wird die Summe der Rangplätze ermittelt $r_a = \Sigma R_a$ und $r_f = \Sigma R_f$. Dann folgt das Errechnen der Prüfgröße
   $$W = r - \frac{n\,(n+1)}{2}$$

   4-tägiges Intervall p.o.
   $r_a = 64$ $W_a = 9$ mit einem Tabellenwert $W = 26$
   Da die Prüfgröße kleiner als der Tabellenwert ist, kann beim Signifikanz-Niveau $\alpha = 0,05$ die Hypothese,

daß die beiden Verteilungen in den zu den Stichproben gehörenden Grundgesamtheiten identisch ist, verworfen werden.

10-tägiges Intervall p.o.

r_a = 88 W_a = 22 mit einem Tabellenwert W = 26

Da die Prüfgröße kleiner als der Tabellenwert ist, kann beim Signifikanz-Niveau α = 0,05 die Hypothese, daß die beiden Verteilungen in den zu den Stichproben gehörenden Grundgesamtheiten identisch ist, verworfen werden.

Beurteilung der Berstungsdruckergebnisse

4 Tage nach Gastrektomie zeigte sich eine Druckdifferenz von 36,5 mm Hg zwischen den unterschiedlich substituierten Tiergruppen. Die Varianzen zeigten zu diesem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied. Bei den mit Fa XIII-Konzentrat substituierten Tieren war die Varianz kleiner. Daraus läßt sich schließen, daß die Fa XIII-Substitution zu diesem Zeitpunkt die Streubreite eingeengt hat. Dies geschah durch das Wegfallen extremer Druckwerte. Auch die Druckwerte an sich unterschieden sich zu diesem Zeitpunkt signifikant. Die mit Fa XIII-Konzentrat substituierten Tiergruppen erreichten signifikant höhere Druckwerte, was einer stabileren Wundheilung entspricht.

Bei den Tiergruppen 10 Tage nach der Gastrektomie zeigte sich eine Druckdifferenz von 40,9 mm Hg zwischen den unterschiedlich substituierten Gruppen. Die Varianzen unterschieden sich zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant, sie waren aber grenzwertig. Die Berstungsdruckwerte der mit Fa XIII-Konzentrat substituierten Tiergruppe waren auch zu diesem Zeitpunkt signifikant höher.

Diskussion

Seit der Erstbeschreibung des angeborenen Fa XIII-Mangels im Jahre 1960 durch DUCKERT (69) haben sich viele Autoren mit der Entstehung und Auswirkung eines Fa XIII-Mangels beschäftigt. Außer Nabelschnurblutungen (schon während der ersten Lebenstagen), Hämatomen, intracraniellen und intraabdominellen Blutungen wurden beim kongenitalen Fa XIII-Mangel auch Wundheilungsstörungen und abnorme Narbenbildungen beschrieben (9, 19, 62, 69). Durch die Einführung eines hochgereinigten Fa XIII-Konzentrates in die Therapie können diese Patienten von ihrem Blutungsübel befreit werden.

Das Fa XIII-Konzentrat wird aus menschlichem Plazentagewebe hergestellt (5). Wieviel Fa XIII im Blut vorhanden sein muß, um eine regelrechte Blutgerinnung zu gewährleisten, ist in der Literatur umstritten. DUCKERT sieht eine Fa XIII-Konzentration von über 2 % der Norm für ausreichend an(64). BRITTEN dagegen hält eine Fa XIII-Konzentration von 0,5 % für ausreichend (9), während BECK bei seinen Patienten eine Fa XIII-Konzentration von etwa 10 % für notwendig hält (2), nicht nur um die Blutstillung zu normalisieren, sondern auch um die Wundheilung zu normalisieren.

Nicht nur der kongenitale Fa XIII-Mangel, sondern auch das erworbene "Fa XIII-Mangelsyndrom" (11) und dessen Behandlung sind bisher von vielen Autoren bearbeitet worden. Dies geschah auf mehrere Arten:

1. durch in vitro Versuche (2, 63, 69)
2. durch tierexperimentelle Studien (3, 4, 7, 26, 33, 34, 42, 43, 55, 58)
3. durch klinische Untersuchungen (2, 6, 11, 12, 15, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 29, 30, 32, 49, 50, 51, 52, 59, 65).

Beim Menschen fanden sich erniedrigte Fa XIII-Konzentrationen bei schweren Erkrankungen wie Hepatopathien, insbesondere Cirrhose, akute Leukämien, Infektionskrankheiten im Kindesalter und akutem Nierenversagen (8, 18, 49, 50, 64, 65). Auch während der Schwangerschaft fand COOPLAND einen Fa XIII-Abfall (12). Beim erworbenen Fa XIII-Mangel sanken die Fa XIII-Werte außer bei einigen Patienten mit akuter Leukämie nie unter 20 %. Beim angeborenen Fa XIII-Mangel wurden jedoch Fa XIII-Spiegel unter 2 %, ja zum Teil nicht meßbare Werte gefunden (9, 14, 18, 62).

HAIGES hat ein tierexperimentelles Modell vorgestellt, den Fa XIII beim Kaninchen durch eine Gastrektomie zu senken (26). Er konnte durch diese Operation Fa XIII-Werte um 60 % erreichen. Durch die Weiterentwicklung des tierexperimentellen Modells von HAIGES ist es gelungen, den Fa XIII-Spiegel noch stärker zu senken. Nach einer ersten Laparotomie wurden dieselben Tiere am Tiefpunkt des postoperativen Fa XIII-Abfalls erneut einer ausgedehnten Operation unterzogen. Dies führte zum weiteren Absinken des Fa XIII. Somit steht hiermit ein Modell zur Verfügung, ein Fa XIII armes Tier zu erzeugen. Dabei konnten Fa XIII-Werte unter 50 % erreicht werden. Aus klinischen Studien ist bekannt, daß der postoperative Fa XIII-Abfall beim Menschen ebenfalls stattfindet. CASSAU fand einen besonders starken Abfall nach Magen- und Colonresektionen (11). DÜRR stellte einen deutlichen Abfall nach Strumektomie fest (15). FÜRSTENBERG und SCHRAMM kamen zu ähnlichen Ergebnissen (20, 21, 53). Sowohl GIERHAKE als auch HOSENFELD beschrieben einen Zusammenhang zwischen Operationsdauer und der Stärke des Fa XIII-Abfalls (24, 30). Bei all den genannten Untersuchungen sank der Fa XIII nach dem Eingriff bis zum 4. bis 6. postoperativen Tag, um dann wieder anzusteigen. Dies konnte auch in vorliegenden Untersuchungen bestätigt werden.

Deutlich unterscheiden sich hiervon die Ergebnisse von KIDESS. Dieser fand nach gynäkologischen Operationen ein Fa XIII-Minimum schon nach 2 Stunden postoperativ. Innerhalb von 2 - 3 Tagen waren die Fa XIII-Werte wieder normal.

Als Ursachen für den Fa XIII-Abfall werden folgende Erklärungsmodelle diskutiert:

1. Fa XIII-Verbrauch
2. verminderte Synthese
3. Blockierung des Fa XIII durch spezifische Antikörper.

Interessant wurde der postoperative Fa XIII-Abfall für die Wundheilung, als BECK an humanen Fibroblastenkulturen ein vermindertes Wachstum bei Fa XIII-Mangel nachweisen konnte (2). Mit autoradiographischen Untersuchungen prüfte KNOCHE den Einfluß des Fa XIII auf die Wundheilung (34). Er führt das raschere Auftreten von Fibroblasten unter der Fa XIII-Behandlung auf einen direkten fibroblastenfördernden Effekt zurück. Keinen direkten Einfluß des Fa XIII auf die Zellen konnte UEYAMA nachweisen. Er sieht die bei der dreidimensionalen Fibrinvernetzung stattfindende Änderung der elektrischen Ladungsverhältnisse als wichtigsten Faktor an. Diese Ladungsänderung (Fibrin wird negativer) soll eine bessere Fibroblastenproliferation (Oberflächenladung positiv) hervorrufen. Vergleicht man die postoperativen Fa XIII-Verläufe zeitlich mit den verschiedenen Wundheilungsphasen, so fällt das Minimum der Fa XIII-Konzentration mit der Proliferationsphase zusammen (36). Bei den meisten Wunden ist eine möglichst hohe Wundfestigkeit schon während der ersten Zeit nach der Wundentstehung bedeutsam. Zu Beginn der Kollagensynthese am 3. bis 5. Tag postoperativ ist ein kritischer Punkt in der mechanischen Belastungsfähigkeit einer Wunde erreicht, weshalb in diesem Zeitraum Wundfestigkeitsprüfungen besonders angezeigt sind (28). HAIGES konnte gerade zu diesem Zeitpunkt durch die Fa XIII-Substitution keine statistisch signifikant stabilere Wundheilung erreichen (26). In den vorliegenden

Untersuchungen führte jedoch die Fa XIII-Substitution nach Relaparotomie auch zu diesem Zeitpunkt zu einer signifikant größeren Wundfestigkeit.

Unterschiedliche Ergebnisse erbrachten andere tierexperimentelle Arbeiten. BIEL fand bei Messungen der Belastbarkeit von Meerschweinchenhautwunden eine verbesserte Wundheilung nur am 4. postoperativen Tag (3). BLÜMEL studierte an Ratten ebenfalls die Reißfestigkeit von Hautwunden (4). Er setzte zur Fa XIII-Senkung Defibrase ein, wodurch er Fa XIII-Werte um 50 % erreichte. Die Substitutionstherapie führte bei ihm zu einer größeren Wundreißfestigkeit an allen Versuchstagen, wobei sie am 4. und 5. postoperativen Tag signifikant war. BRAUN konnte eine geringere Abstoßung von mit Fibrin aufgeklebten Hauttransplantaten beobachten (7). Er führt dies darauf zurück, daß der Fa XIII die leicht antigene Eigenschaft des Fibrinklebers hemmt. Ebenfalls Fibrinkleber in Kombination mit Fa XIII verwendete SPÄNGLER und MATRAS. MATRAS konnte ein besseres Einwachsen von Nerventransplantaten durch diese Klebekombination feststellen (43). SPÄNGLER erreichte durch die Anwendung eines Fa XIII enthaltenden Klebstoffes bei Ratten ein festeres Anwachsen von Hauttransplantaten (55). KIRSCHNER beurteilte histologisch die Reepithelialisierung nach Zahnextraktionen beim Hund (33). Durch systemische Fa XIII-Applikation konnte er bessere Wundheilungsergebnisse erzielen, wobei jedoch nichts über die Höhe der Fa XIII-Spiegel ausgesagt wird. MARKTEL studierte das Granulationsgewebe bei Ratten 7 Tage nach dem Setzen einer Wunde. Er fand eine verbesserte Wundheilung nach lokaler und systemischer Anwendung von Fa XIII, jedoch nur bei Applikation in hohen Dosen. Für eine normale Wundheilung hält er 10 % Fa XIII für ausreichend (42). TAUBER steigerte den Fa XIII-Spiegel im Tierversuch auf das Fünffache des Ausgangswertes.

Er fand zwar keinen Einfluß auf die Wundheilung, aber eine signifikant höhere Komplikationsrate bei den mit Fa XIII substituierten Tieren. Diese Unverträglichkeit konnte in den eigenen Versuchen nicht beobachtet werden. TAUBER beobachtete auch, daß durch seine operativen Eingriffe kein postoperativer Fa XIII-Abfall hervorgerufen wurde. Auch bei allen anderen tierexperimentellen Untersuchungen waren die Eingriffe so klein, daß ein größerer Fa XIII-Abfall nicht zu erwarten war. Es wurde deshalb nicht ein postoperativer Mangel ausgeglichen, sondern der normale Fa XIII-Spiegel angehoben. Dies könnte der Grund sein für die zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse. Einzig HAIGES substituierte bei seinen Kaninchen den durch die Gastrektomie hervorgerufenen Fa XIII-Mangel. RASCHE konnte durch elektrophoretische Untersuchungen zeigen, daß eine vollständige Fibrinvernetzung bei Fa XIII-Konzentrationen von über 50 % einsetzt (48). Rein empirisch fanden diesen Grenzwert noch mehrere Autoren (11, 19, 64). Da HAIGES bei Fa XIII-Konzentrationen am 4. postoperativen Tag um 60 % keine signifikant bessere Wundheilung erzielen konnte, in der vorliegenden Arbeit bei Werten unter 50 % jedoch eine Signifikanz gegeben war, können die empirischen Ergebnisse bestätigt werden. An einigen Kaninchen konnte direkt gezeigt werden, daß tiefere Fa XIII-Werte auch schlechtere Wundheilungsergebnisse brachten.
Einen starken Fa XIII-Abfall beobachtete SCHRAMM bei Patienten mit einer postoperativen Wundruptur und bei verzögerter Wundheilung. Er führt den Fa XIII-Abfall auf eine Zerstörung durch Granulocyten-Proteasen oder bakterielle Proteasen zurück, da bei allen Wundrupturen Bakterien im Wundgebiet nachweisbar waren (53). Den präoperativen Fa XIII-Wert hält er jedoch nicht für einen Hinweis auf eine später auftretende Wundheilungsstörung. Ebenso hält CASSAU die Fa XIII-Menge allein für kein Indiz einer auftretenden Wundheilungsstörung. Für ihn ist das System Fa XIII, Fibrin-

bildung und Fibrinolyse nur als Ganzes betrachtbar, da ein Fa XIII-Abfall durch eine Hyperreaktion der Fibrinbildung und eine reduzierte Fibrinolyse kompensiert werden kann (11). FÜRSTENBERG konnte bei seinen Patienten durch Fa XIII-Substitution die Anzahl der Wundheilungsstörungen postoperativ herabsetzen (20, 21). GIERHAKE (22, 23, 24) beschreibt ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Fa XIII-Konzentration und postoperativen Wundheilungsstörungen. Er gibt bei Werten zwischen 66 % und 91 % eine Rate von 10,7 % Wundheilungsstörungen an, bei Fa XIII-Werten unter 66 % eine Rate von 23,1 %. Dieser Befund läßt sich unter Umständen mit der in dieser Arbeit festgestellten Einengung der Varianz durch Fa XIII-Substitution erklären.
Weitere Autoren (6, 52) berichten über den klinischen Einsatz von Fa XIII-Konzentrat bei einer verzögerten Knochenbruchheilung und bei einem gefährdeten Hauttransplantat. Dabei wurde aber kein Fa XIII-Mangel substituiert, sondern ebenso wie bei den bereits erwähnten Tierversuchen eher eine Überdosierung an Fa XIII erzeugt.

Die Wiederherstellung der Kontinuität des Magen-Darm-Traktes nach einer Gastrektomie ist beim Menschen nur in ausgewählten Fällen durch eine Ösophagoduodenostomie möglich (13), wegen der schlechten funktionellen Ergebnisse wird sie heute nur noch selten angewendet (65). Beim Kaninchen ist diese Operation von den anatomischen Gegebenheiten her ohne Schwierigkeit möglich. KRAUSE stellte bei seinen Versuchen fest, daß schon Teilresektionen am Kaninchenmagen für die Tiere sehr belastend sind (37). Die häufigste Komplikation nach der Gastrektomie stellt die Anastomoseninsuffizienz dar. Sie kommt durch die schlechte Blutversorgung des distalen Ösophagus und durch technische Unzulänglichkeiten zustande. Zwar hat sich die absolute Letalitätsrate nach Gastrektomien in den letzten Jahren senken lassen (10, 25, 27, 38, 46), der Anteil an Anastomoseninsuffizienzen ist jedoch mit ungefähr 50 % gleich geblieben (46).

Die vorliegende Arbeit läßt die Hoffnung zu, daß bei dieser schweren Operation mit entsprechendem postoperativen Fa XIII-Abfall die Insuffizienzrate durch Fa XIII-Substitution gesenkt werden könnte.

Wie bei HOFBAUER (29) und HAIGES (26) kann aufgrund der vorliegenden Untersuchungen empfohlen werden, den Fa XIII-Spiegel postoperativ täglich zu bestimmen. Beim Erreichen pathologischer Werte sollte dann eine Substitution erfolgen. Als therapiebedürftige Werte sind Fa XIII-Konzentrationen unter 50 - 60 % anzusehen.

Zusammenfassung

Ebenso wie beim Menschen fällt die Fa XIII-Konzentration im Serum beim Kaninchen nach größeren Operationen ab. Durch das zweimalige Operieren der Tiere im Abstand von 4 Tagen, in erster Sitzung wurde eine Jejunostomie, in zweiter Sitzung eine Gastrektomie durchgeführt, war es möglich, ein Fa XIII armes Versuchstier zu erhalten.

Durch Substitution mit Fa XIII-Konzentrat im Doppel-Blindversuch konnte gezeigt werden, daß die mit Fa XIII behandelte Tiergruppe eine bessere Wundheilung aufwies. Sowohl am 4. als auch am 10. Tag postoperativ war der Berstungsdruck an der Anastomose zwischen Ösophagus und Duodenum signifikant höher. Außerdem war in dieser Gruppe am 4. Tag postoperativ die Varianz signifikant kleiner.

Die vorliegenden tierexperimentellen Ergebnisse lassen es sinnvoll erscheinen, bei gefährdeten Patienten den Fa XIII-Spiegel täglich zu bestimmen. Sollten die Werte unter 50 - 60 % der Norm absinken, so scheint eine Substitution mit Fa XIII-Konzentrat angezeigt.

Literaturverzeichnis

1. AMANN, E., SALEM, G., LORBEK, W.
Die Wunddehiszenz nach Laparotomien
Chirurg 12 (71) 133

2. BECK, E., DUCKERT, F., VOGEL, A.
Der Einfluß des Fibrin stabilisierenden Faktors auf Funktion und Morphologie von Fibroblasten
Z Zellforschung 57 (62) 327

3. BIEHL, H., BOHN, H., RONNEBERGER, H.
Beschleunigung der Wundheilung durch Faktor XIII
Arzneimittelforschung 21 (71) 1429

4. BLÜMEL, J., KÖHNLEIN, H.E. et al.
Faktor XIII-Substitution und Wundreißfestigkeit
Lang. Arch. Suppl. Chirurg. Forum (74) 245

5. BOHN, H., HAUPT, H., KRANZ, T.
Die molekulare Struktur der Fibrin stabilisierenden Faktoren des Menschen
Blut 25 (72) 235

6. BRANDS, W.
Einsatz von Fa XIII Konzentrat bei gefährdeten Hauttransplantaten
Die gelben Hefte 19 (79) 186

7. BRAUN, F., HOLLE, J., KOVAC, W.
Untersuchungen über die Replantation autologer Vollhaut mit Hilfe von hochkonzentriertem Fibrinogen und Blutgerinnungsfaktor XIII
Wie. Med. Woschr. 14 (67) 751

8. BRAUN, K., WENZEL, E., BREDDIN, K.
Gestörte Fibrinverfestigung bei chronischen Lebererkrankungen und Dysproteiämien
Med. Welt 23 (73) 1390

9. BRITTEN, A.
Congenital Defenciency of Fa XIII
Am. J. of Med. 43 (67) 751

10. BÜNTE, H.
Frühkomplikationen nach Magenresektion und Gastrektomie
Langenbecks Arch. Chir. 329 (71) 1054

11. CASSAU, D., SIEWERT, R., OSTEN, W.
Fibrininstabilisation und Fibrinolyse
Chirurg 40 (69) 76

12. COOPLAND, A., ALKJAERSING, N., FLETCHER, A.
Reduction in plasmafactor XIII during pregnancy
J. Lab. Klin. Med. 73 (69) 144

13. DICK, W.
Ist die Anastomosierung des Duodenums mit dem Ösophagus nach Magenexstirpation zweckmäßig
Zentralbl. für Chirurgie 21 (53) 865

14. DUCKERT, F.
Hereditärer Mangel an Fa XIII Aktivität
Schweiz. Med. Woschr. 100 (70) 328

15. DÜRR, W., HELLER, W., KOSLOWSKI, L., MATIS, P.
Beitrag zum Nachweis und zur klinischen Bedeutung des Fa XIII
Med. Welt 20 (N.F.) (69) 761

16. DÜRR, W.
Trasylol, Wundheilung und Fa XIII
Inauguraldissertation Tübingen 1969

17. DVILANSKY, A., BRITTEN, A., LOEWY, A.
Factor XIII assay by an isotop method
Brit. J. Haematology 18 (70) 399

18. EGBRING, R., TROBISCH, H., HAVEMANN, K., MALCHOW, H.
Untersuchungen zur Blutungsneigung bei akuten Leukämien
Sonderdruck Leukämie (Gross, v.d. Loo)
Springer Verlag (72)

19. EGBRING, R., ANDRASSY, K. et al.
Untersuchungen bei 2 Patienten mit angeborenem Fa XIII Mangel
Thrombos. Diathes. Haemorrh. 23 (70) 313

20. FÜRSTENBERG, H.S., SCHNEIDER, B., DIAMANTOPOULOS, G.
Aseptische Wundheilungsstörungen und Fa XIII Mangel p.o.
Die gelben Hefte 15 (75) 114

21. FÜRSTENBERG, H.S., SCHNEIDER, B.
Erworbener Fa XIII Mangel und postoperative Wundheilungsstörungen
Zbl. Chir. 100 (75) 806

22. GIERHAKE, F.W., EBERT, K., HAGEN, P. et al.
Gerinnungsphysiologische und immunologische Möglichkeiten und Perspektiven zur Prophylaxe postoperativer Wundheilungsstörungen und Infektionen
Zbl. Chir. 100 (75) 797

23. GIERHAKE, F.W., PAPASTAVROU, N. et al.
Prophylaxe postoperativer Wundheilungsstörungen durch Fa XIII Substitution
D. Med. Woschr. 99 (74) 1004

24. GIERHAKE, F.W., VOLKMANN, W., et al.
Fa XIII Konzentration und Wundheilung
D. Med. Woschr. 95 (70) 1472

25. HÄRING, R., ECKART, J., et al.
Die Nahtinsuffizienz der oesophagealen Anastomose nach Gastrektomie und Kardiaresektion
Langenbecks Arch. Chir. 328 (71) 295

26. HAIGES, M.
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Bedeutung des Fa XIII für die Wundheilung
Inauguraldissertation Tübingen 1980

27. HERMECK, A., CRAWFORD, D.
The esophageal anastomotic leak
Am. Surg. 132 (76) 794

28. HERNANDEZ, H., RICHTER, H.
Die Wundheilung - theoretische und praktische Grundlagen
G. Thieme Verlag Stuttgart (70)

29. HOFBAUER, F., ROKA, R., ZEKERT, F.
Fa XIII und das Risiko postoperativer Wundheilungsstörungen und Blutungen
Wien, Klin. Woschr. 91 (79) 265

30. HOSENFELD, D., KAISER, N.
Das Verhalten des Fa XIII nach Operationen I und II
Med. Welt 20 (69) 286 und 1170

31. KARGES, H.E., HEIMBURGER, N.
Gerinnungsfaktor XIII: Schnelltest bei Defizit-Verdacht
Laborat. Blätter 28 (78) 71

32. KIDESS, E., MILLER, H., PREISNER, A., BRIEL, R.
Factor XIII levels in relation to gynaecological operations
Arch. Gynecol. 227 (79) 163

33. KIRSCHNER, H., BOLZ, U., FRECH, H.
Heilung von Zahnextraktionswunden bei lokaler und systemischer Anwendung von Plasmafaktor XIII im Tierexperiment
Dtsch. zahnärztl. Z. 32 (77) 676

34. KNOCHE, H., SCHMITT, G.
Autoradiographische Untersuchungen über den Einfluß des Fa XIII auf die Wundheilung im Tierexperiment
Arzneimittel Forschung 26 (76) 547

35. Kollegium Biomathematik NW
Biomathematik für Mediziner
Springer Verlag (76)

36. KOSLOWSKI, L.
Wundheilung, Wundinfektion, Wundbehandlung
Chirurg 8 (67) 347

37. KRAUSE, F.
Die Oesophagogastrostomie
Habilitationsschrift Chirurgie Tübingen (69) Um 9709

38. KUMMER, D., BUTTKEREIT, K., KOSLOWSKI, L.
Frühkomplikationen und Frühletalität verschiedener operativer Methoden bei der Gastrektomie
Langenbecks Arch. Chir. 344 (77) 195

39. KUNZ, H.
Die Relaparotomie
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 301 (62) 223

40. LAKI, K., LORANT, L.
On the solubility of fibrin clots
Science 108 (48) 280

41. LINDNER, J., HUBER, P.
Biochemische und morphologische Grundlagen der Wundheilung und ihrer Beeinflussung
Med. Welt 24 (73) 897

42. MARKTL, W., RUDAS, B.
The effect of Fa XIII on wound granulation in the rat
Thromb. Diath. Haemorrh. 37 (74) 578

43. MATRAS, H., DINGES, H.P.
Zur nahtlosen Nerventransplantation im Tierexperiment
Wie. Med. Woschr. 37 (72) 517

44. MC DONAGH, J., KIESSELBACH, TH.
Factor XIII in human plasma and platelets
J. Clinic. Invest. 48 (69) 940

45. MÜLLER, G., KIENINGER, G. et al.
Vergleichende Untersuchungen ein- und zweireihiger Anastomosen am Schweinedünndarm
Langenbecks Arch. Chir. 346 (78) 37

46. PEIPER, H.J., SIEWERT, R.
Magenersatz
Chirurg 49 (78) 81

47. RANKE, F.
Probleme der frühen Relaparotomie
Zbl. Chir. 95 (70) 73

48. RASCHE, H.
Blutgerinnungsfaktor XIII und Fibrinstabilisierung
Klin. Woschr. 53 (75) 1137

49. RASCHE, H., DIETRICH, M.
Die Hämostasestörung der akuten Leukämie
Blut 30 (75) 153

50. RATH, W. STRÖDER, J.
Über das Verhalten von Fa XIII bei Gesunden und Kranken im Kindesalter
Klin. Woschr. 50 (72) 265

51. REIFFERSCHEID, M.
Zur Früh-Relaparotomie
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 301 (62) 229

52. SALZMANN, G.
Einsatz von Fa XIII Konzentrat bei verzögerter Knochenbruchheilung
Die gelben Hefte 129

53. SCHRAMM, W., SCHAARSCHMITT, K., et al.
Zur Pathogenese der postoperativen Bauchwandruptur
Münch. Med. Woschr. 119 (77) 690

54. SIEWERT, R., SCHULZ, G., CASSAU, D.
Die Frührelaparotomie
Chirurg 41 (70) 76

55. SPÄNGLER, H.P.
Gewebeklebung und lokale Blutstillung mit Fibrinogen Thrombin und Fa XIII
Wie. Klin. Woschr. 88 (76) Heft 4

56. TASNADY, K.
Frühkomplikationen nach Magenresektion
Langenbecks Arch. Chir. 301 (62) 239

57. TASCA, G., TRAVAGLINI, A., GIULIANI, G.
Unsere Erfahrung bei Relaparotomie nach chirurgischen Eingriffen am Magen Darm Kanal
Langenbecks Arch. Chir. 301 (62) 234

58. TAUBER, R., SEIDEL, W., SCHÄFER, R.
Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Fa XIII auf die Reißfestigkeit von Kaninchenfaszien
Arzneim. Forschung 24 (74) 1557

59. THIES, H.A., BUSCH, H., et al.
Neue Erkenntnisse über die Pathogenese und Prophylaxe des Platzbauches
Med. Welt 18 (67) 320

60. TOMODA, M.
Über die totale Gastrektomie
Chirurg 30 (59) 25

61. TROBISCH, H.
Die Bestimmung des Gerinnungsfaktors XIII nach der Methode von Bohn und Haupt
Sonderdruck aus Leber und Blutstillung (72) 339

62. TROBISCH, H., EGBRING, R.
Substitution mit einem neuen Fa XIII Konzentrat bei kongenitalem Fa XIII Mangel
Dtsch. Med. Woschr. 97 (72) 499

63. UEYAMA, M., URAYAMA, T.
The role of factor XIII in fibroblast proliferation
Japan.J. Exp. Med. 48 (78) 135

64. WACHTEL, E.
Biochemische und klinische Bedeutung des Gerinnungsfaktors XIII (FSF)
Pharm. Zeitg. 118 (73) 1571

65. WALLS, W.D., LOSOWSKY, M.S.
Plasma fibrin stabilising factor activity in normal subjects and patients with chronic liver disease
Thromb. Diath. Haemorrh. 21 (69) 134

66. WAYAND, E., WAYAND, W.
Indikationen und Technik der Ösophagoduodenostomie
Zbl. Chir. 101 (76) 466

67. WESTERMANN, H.H.
Ursachen frühzeitiger Relaparotomien nach Magenresektionen
Chirurg 33 (62) 209

68. WINKLE, W.
The fibroblast in wound healing
Surg. Gyn. Obst. (67) 369

69. WITZKE, G.
Fibrinbildung und Fibrinstabilisierung
Die gelben Hefte 19 (79) 155

LEBENSLAUF

Am 15.12.1953 wurde ich, Siegfried Rieth, als Sohn des Schneidermeisters Ernst Rieth und seiner Ehefrau Alice, geb. Haid, in Waldenbuch, Kreis Böblingen, geboren.1978 habe ich geheiratet und seit Mai 1983 haben wir eine Tochter.

Von 1960 - 1966 besuchte ich die Volksschule in Waldenbuch.Danach folgte der Besuch des Ev. Kirchl. Aufbaugymnasiums in Mössingen bis zum Abitur im Juni 1972.Nach dem Zivilen Ersatzdienst am deutschen Institut für ärztliche Mission in Tübingen schloß sich die Ausbildung zum Krankenpflegehelfer am Bürgerhospital in Stuttgart an.Von 1974 - 1977 arbeitete ich als Krankenpflegehelfer in der Chirurgischen Universitätsklinik in Tübingen.

Im Wintersemester 1977 begann ich das Medizinstudium an der Universität Tübingen.Das Praktische Jahr absolvierte ich am Krankenhaus in Villingen-Schwenningen, Lehrkrankenhaus der Universität Freiburg.Die Ärztliche Prüfung bestand ich am 25.10.1983 in Schwenningen. Seit dem 1.11.1983 bin ich als Assistenzarzt der Anästhesieabteilung am Krankenhaus in Villingen-Schwenningen beschäftigt.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45